

Der Einfluß eines Thymusextraktes
auf die Schilddrüsenfunktion
- gemessen an der lebenden Ratte

Erlangen 1960

Ottmar Stadelmann

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Der Einfluß eines Thymusextraktes auf die Schild-
drüsenfunktion - gemessen an der lebenden Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen

vorgelegt von
Ottmar Stadelmann
aus Fürth

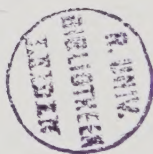
1960

Referent: Professor Dr. Dr. G. B a r t h

Correferent: Professor Dr. N. H e n n i n g

Dekan: Professor Dr. E. S c h r e c k

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 9. 1960



In den letzten Jahren wurden zahlreiche Präparate für die Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion empfohlen. Es handelt sich dabei in erster Linie um chemische Verbindungen vom Typ der Isothiocyanate und der Thiouracile, deren Wirkungsweise als erste RAWSON und Mitarbeiter (18) zu klären versucht hatten. Nach ihnen bedingen die Thiocyanate eine Hemmung der Jodidaufnahme durch die Schilddrüsenzelle, während der Thioharnstoff und die Thiouracilgruppe vorwiegend den Einbau des Jodatoms in die Sekretionsprodukte blockieren. Daneben bewirken diese Stoffe indirekt durch den gesenkten Blut-Hormonspiegel und wahrscheinlich auch direkt (19) eine gesteigerte Ausschüttung von Thyreotropin, welches eine Stimulierung und Vergrößerung der Drüse hervorruft. Dabei liegt jedoch unter dem thyreostatischen Einfluß nach wie vor hinsichtlich der Hormonproduktion eine funktionelle Hemmung vor.

Die Möglichkeit, die Verweildauer des Jodes in der Schilddrüse zu verlängern ist nicht nur für die Behandlung von Überfunktionen, sondern darüber hinaus auch für die Radiojodbehandlung von Schilddrüsen-Karzinomen von großem Interesse.

Nach den Beobachtungen von REHN (1), BOMSKOW und SLADOVIC (2) u. a. kommt dem Hormon des Thymus eine ähnliche, den Umsatz der Schilddrüsenzelle hemmende Funktion zu. Erstmals gelang ihnen (BOMSKOW und SLADOVIC) (14) 1940 die Darstellung der Thymuswirkstoffe in einem Lipoidextrakt, mit dem sie in Tierversuchen neben einer Senkung des Leberglykogens mit Blutzuckeranstieg, einer Lymphocytose und Leukocytose auch eine thyreostatische Wirkung erzielten. PARADE (3) konnte, von dieser Arbeitshypothese ausgehend, durch Thymusreizbestrahlung die bei Hyperthyreose erhöhte organische Jodfraktion wesentlich senken. In Tierversuchen ließ sich durch gleichzeitige Behandlung von Meerschweinchen mit Thymusöl eine Grundumsatzsteigerung nach Verabreichung von thyreotropem Hormon verhindern (4).

Insgesamt konnten bei der Verabreichung verschiedener Extrakte bisher folgende Wirkungen erzielt werden:

1. Thyreostatische Wirkung
2. Hemmung der Gonadenreifung, während eine Kastration vor der Puber-

tät die Involution der Thymusdrüse verhindern kann.

3. Blutdrucksenkung (KNÖDGEN) (20)

Der vielfach angenommene Zusammenhang zwischen Thymusdrüse und myasthenia gravis ist noch sehr umstritten. Immerhin beobachtet man bei vielen Fällen dieser Krankheit Thymustumoren (ADLER) (21).

Aufgrund dieser Beobachtungen schien es interessant, in einer größeren Versuchsreihe mit Hilfe des Radiojodtestes den Einfluß eines Thymusextraktes auf die Schilddrüsentätigkeit zu untersuchen.

Dieser Test stellt heute, vor allem durch die Arbeiten von RAWSON (22) und HAMILTON (23) ein wertvolles Mittel zur Erforschung der Schilddrüsenfunktion dar (siehe auch 24). Er geht zurück auf die Erkenntnisse von HERTZ, ROBERTS und EVANS (24), daß sich das radioaktive Jod gut zum Studium der Schilddrüsenphysiologie eignet. Von den Forschern wurde es unter den verschiedensten Bedingungen als Indikator verwendet. Verabreicht wurden meist Mengen zwischen 20 und 100 μC , gemessen wurde mit dem Geiger-Müller-Zählrohr. HAMILTON konnte als einer der ersten die typischen Speicherkurven für die verschiedensten Funktionszustände der Schilddrüse aufzeichnen. Es zeigte sich ziemlich eindeutig, daß Hypo- und Hyperthyreosen völlig verschiedene Jodaufnahmeverhältnisse besitzen und sich beide darin von normalen Schilddrüsen unterscheiden. Nach enteraler oder parenteraler Verabreichung von Radiojod nahm die Radioaktivität der Schilddrüse beim Basedow oder bei gleichzeitiger Gabe von thyreotropem Hormon wesentlich schneller zu, als bei normalen Versuchspersonen. Das umgekehrte Bild zeigten Patienten mit erniedrigter Schilddrüsenfunktion. Hier ging die Speicherung viel langsamer vor sich und es wurde auch nicht annähernd die Strahlenintensität erreicht wie bei Basedowstrumen. Da nun die Überfunktion eine gesteigerte Abgabe von Thyroxin mit sich bringt, wurde das Jod von der Schilddrüse wieder schneller abgegeben, als im Normalfall. Bei herabgesetzter Funktion dagegen hielt sich das aufgenommene Jod wesentlich länger. Durch die Einführung eines bekannten Standards konnten KEATING (26) und JAFFE (27) die Bestimmung auch quantitativ vornehmen.

Eine weitere diagnostische Möglichkeit sahen vor allem KEATING (28) und

WILLIAMS (29) in der Bestimmung der Urinausscheidung von Radiojod. Während man beim Myxödem eine Ausscheidung von über 75% in 24 Stunden nach Verabreichung fand, eliminierten Basedow-Kranke in der gleichen Zeit nie mehr als 15 %. Auch die Messung der proteingebundenen Jodfraktion im Blut nach 8 und 24 Stunden (FREEDBERG) (37) erscheint als eine sehr empfindliche Methode zur Erfassung der Schilddrüsenfunktion. So ist 24 Stunden nach der Verabreichung von Radiojod beim Basedow das proteingebundene Jod gegenüber Normalpersonen wesentlich erhöht.

Im Vergleich mit den klassischen Methoden der Schilddrüsendiagnostik, vor allem des Grundumsatzes, erwiesen sich diese drei genannten Verfahren, möglichst in Kombination als gleichwertig, in bestimmten Fällen sogar als vorteilhafter. Sind sie doch unabhängig von Fehlern, wie Unruhe, Angst, Atmung und Herzkrankheiten, die den Grundumsatz beeinträchtigen.

Material und Methodik:

Es fanden in sämtlichen Versuchen männliche Ratten gleichen Stammes und gleichen Alters Verwendung. Das Anfangsgewicht lag zwischen 120 und 150 g. Die Nahrung bestand aus Weißbrot, Kartoffeln und Salaten unter Zusatz von Kraftfutter.

Wenn auch beim Menschen wegen der günstigen anatomischen Lage und Größe der Schilddrüse Messungen in vivo leicht möglich sind und heute weitgehend auch angewendet werden, so muß man sich bei der Ratte und anderen Tieren fast immer auf eine Veraschung des kleinen Organs beschränken. So konnte nur eine einmalige Messung zu einem bestimmten Zeitpunkt vorgenommen werden, wobei wegen der biologischen Streuung der Zeitpunkt des Maximums völlig unklar war.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, war von BARTH und WOLF (5, 6) bei früheren Versuchen eine Methode zur Messung an der lebenden Ratte gearbeitet worden, auf die nun im einzelnen zurückgegriffen werden soll.

Der Radiojodtest wurde mittels eines Geiger-Müller-Miniaturzählrohrs ⁺⁾

⁺⁾ Firma Frieseke und Hoepfner GmbH, Erlangen-Bruck

vorgenommen. Von den zur Verfügung stehenden Zählrohren erwies sich das FHZ 19 für die empfindlichen Messungen für geeignet, zumal da sich hier wegen des geringen Nulleffektes ein günstiges Verhältnis zu den gemessenen Impulszahlen ergab. Im niedrigen Spannungsbereich besteht bei diesen Meßgeräten eine Abhängigkeit zwischen Zählrohrspannung und Ionisationsstrom.

Auf diesen Proportionalbereich folgt der ziemlich spannungsunabhängige Konstanzbereich (ungefähr um 1100 Volt), der für die Messungen in Frage kommt. Das Zählrohr war in eine Bleioptik einzuführen, die der Abschirmung der im Körper des Tieres vorhandenen Aktivität diene.

Sie berücksichtigte jedoch die Variabilität der Schilddrüsenanlage und gestattete eine geringe Beweglichkeit des nicht narkotisierten Tieres. Der Abstand Zählrohr - Schilddrüse (25 mm) hatte sich in früheren Versuchen (WOLF und BARTH) als günstig erwiesen, da hier bei geringer Abstandsverschiebung (± 2 mm) eine nur geringe Streuung zu erwarten war.

Die Tracerdosis betrug in sämtlichen Versuchen $10 \mu\text{C NaJ}^{131}$. Sie wurde in einem Volumen von 1,0 ml physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Die richtige Wahl der Dosis war von größter Bedeutung, da neben einer physikalischen Schädigung noch eine chemisch physiologische Beeinflussung des Organs in Betracht gezogen werden mußte.

Auf der anderen Seite hätte eine zu geringe Dosis die Meßgenauigkeit wesentlich herabgesetzt. Die von BARTH und WOLF angegebenen Werte von $10 \mu\text{C}$ hatten sich auch bei dreimaliger Anwendung an dem gleichen Tiere weder stoffwechselaktiv noch strahlungsschädigend erwiesen.

Die Aktivitätsmessung über der Schilddrüse erfolgte bis zur Erreichung des Speichermaximums in 1 1/2-stündigen Abständen, später in längeren Intervallen. 2 Stunden nach der Injektion des Radiojods erfolgte die 1. Messung. Die Gesamtversuchsdauer lag bei den verschiedenen Versuchsreihen zwischen 100 und 184 Stunden. Zur Auswertung wurden die arithmetischen Mittelwerte aus jeweils drei Einzel-Messungen von einer Minute Dauer herangezogen. Bei der verwendeten Thymuspräparation⁺⁾ handelt es sich um einen wässrigen Extrakt,

+) Firma Hormon-Chemie München-Freimann

der nach einem von JÄGER und MITTENZWEI entwickelten Verfahren aus Thymusdrüsen von Kälbern gewonnen wird. Die Dosierung betrug in den einzelnen Versuchsgruppen 0, 15 - 0, 50 ml dieses Extraktes täglich. Das Präparat wurde mittels Tuberkulinspritze in die Oberschenkelmuskulatur injiziert. Die Applikationszeit variierte von 7 bis zu 28 Tagen.

Da die Bestimmung der absoluten J-131-Speicherung bei Kleintieren mit einer weiten Streuung behaftet ist, wurde in jeder Versuchsreihe ein unbehandeltes Kontrollkollektiv als Bezugsgruppe mitgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte, stets unter Korrektur für den physikalischen Zerfall, nach zwei Gesichtspunkten:

1. absolute Impulszahlen des behandelten und unbehandelten Kollektivs gegen die im logarithmischen Abszissenmaßstab aufgetragene Zeit (dadurch Darstellung der Speicherungsmenge);
2. relative J-131-Speicherwerte bezogen auf das mittlere Speichermaximum der Versuchsgruppe gegen die in logarithmischem Maßstab aufgetragene Zeit (hier wird besonderer Wert auf die Speicherungs- bzw. Abgabegeschwindigkeit gelegt).

Zur statistischen Auswertung diente die Signifikanzprüfung zwischen Versuchs- und Bezugsgruppe nach der t-Verteilung. Die erforderlichen Formeln lauten:

$$t = \frac{x - x'}{s_D} \quad s_D^2 = \frac{s_{x, x'}^2}{N} + \frac{s_{x, x'}^2}{N'}$$

t = Abweichung (mit welcher die Irrtumswahrscheinlichkeit in der Tabelle der t-Verteilung aufzusuchen ist)

x = arithmetischer Mittelwert der Speicherung der Bezugsgruppe

x' = arithmetischer Mittelwert der Speicherung der Versuchsgruppe

s_D = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

s_{x, x'} = gemeinsame Streuung von Bezugs- und Versuchsgruppe

N u. N' = Zahl der Versuchstiere in der Bezugs- bzw. Kontrollgruppe

Ergebnisse:

1. Versuchsreihe: 7-tägige Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt (9 Versuchstiere, 9 Bezugstiere). Die Impulszahlen der behandelten Tiere liegen von der 5. Stunde an bis zum Abschluß des Versuches nach 140 Stunden über den Speicherwerten der Vergleichstiere (größte Differenz 26 Imp/min). Beide Gruppen erreichen nach 11 Stunden das Speicherungsmaximum. Der Abfall der Aktivität läßt kein unterschiedliches Verhalten der behandelten und unbehandelten Tiere erkennen (Abb. 1a). Die Kurven der relativen Speicherung verlaufen in beiden Gruppen dicht beieinander (Abb. 1b). Zusammengefaßt sind die Abweichungen in dieser Versuchsreihe so gering, daß sich eine statistische Prüfung erübrigt.

2. Versuchsreihe: 14-tägige Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt (9 Versuchstiere, 8 Bezugstiere). Die Kurven verlaufen ähnlich wie in der ersten Versuchsreihe, wobei die dort beschriebenen Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe etwas deutlicher werden. Die behandelte Gruppe speichert von Versuchsbeginn an mehr Jod. Beim Maximum, das beide Gruppen übereinstimmend nach 10 Stunden erreichen, ist ein Aktivitätsunterschied von ungefähr 50 Imp/min. festzustellen (Abb. 2a).

Im abfallenden Abschnitt der Impulskurve sowie in der relativen Speicherung zeigt sich auch in dieser Versuchsreihe kein signifikanter Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren (Abb. 2b).

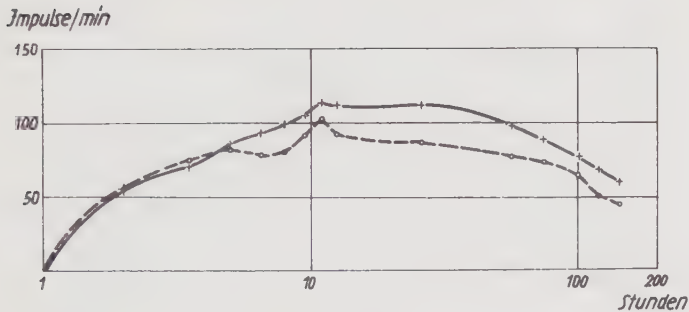


Abb. 1a: (1. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 7-tägiger Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt, dargestellt in absoluten Impulszahlen unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls.
Versuchstiergruppe (ausgezogene Kurve) 9 Tiere
Vergleichsgruppe (gestrichelte Kurve) 9 Tiere

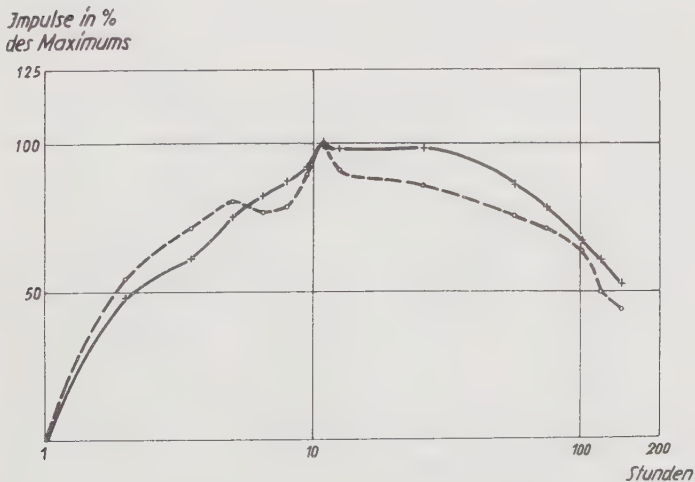


Abb. 1b: (1. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 7-tägiger Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt, dargestellt in relativen Speicherwerten, bezogen auf das mittlere Speichermaximum der Versuchsgruppe

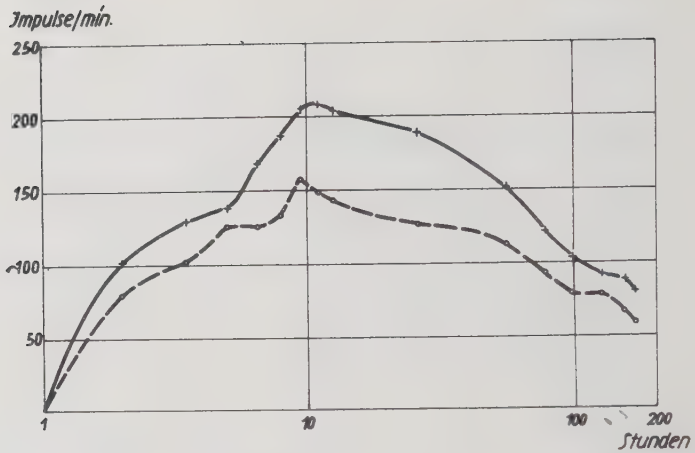


Abb. 2a: (2. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 14-tägiger Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt, dargestellt in absoluten Impulszahlen unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls.
Versuchsgruppe (ausgezogene Kurve) 9 Tiere
Vergleichsgruppe (gestrichelte Kurve) 8 Tiere

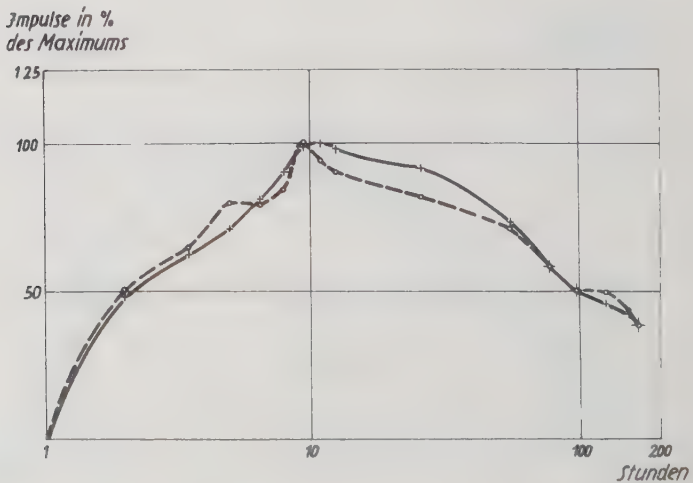


Abb. 2b: (2. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 14-tägiger Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt, dargestellt in relativen Speicherwerten, bezogen auf das mittlere Speichermaximum in Versuchsgruppe

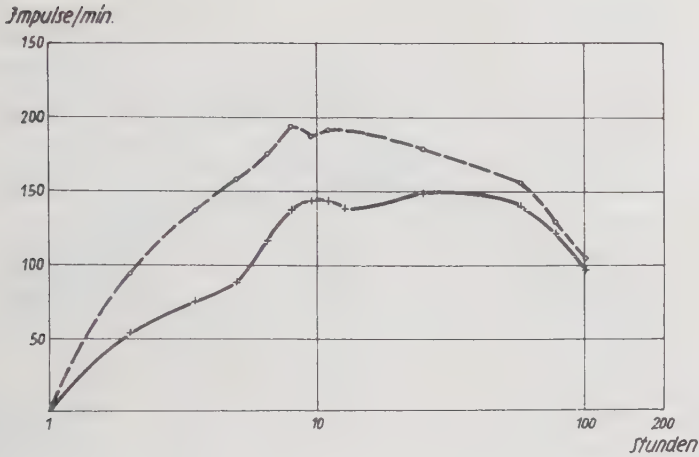


Abb. 3a: (3. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 18-tägiger Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt, dargestellt in absoluten Impulszahlen unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls.

Versuchsgruppe (ausgezogene Kurve) 9 Tiere
Vergleichsgruppe (gestrichelte Kurve) 9 Tiere

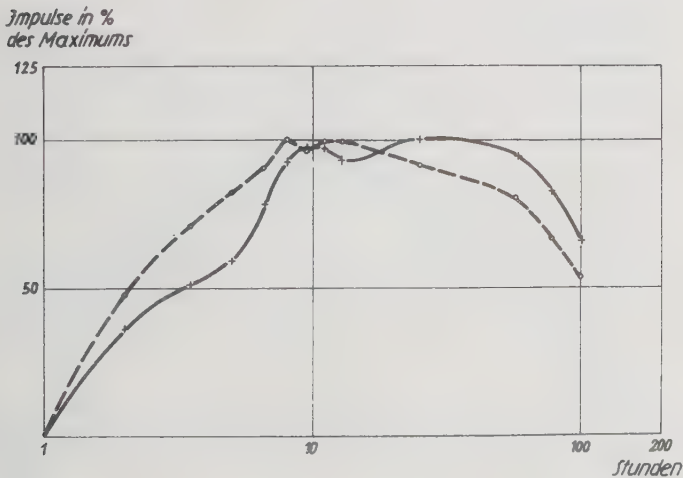


Abb. 3b: (3. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 18-tägiger Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt, dargestellt in relativen Speicherwerten, bezogen auf das mittlere Speichermaximum der Versuchsgruppe

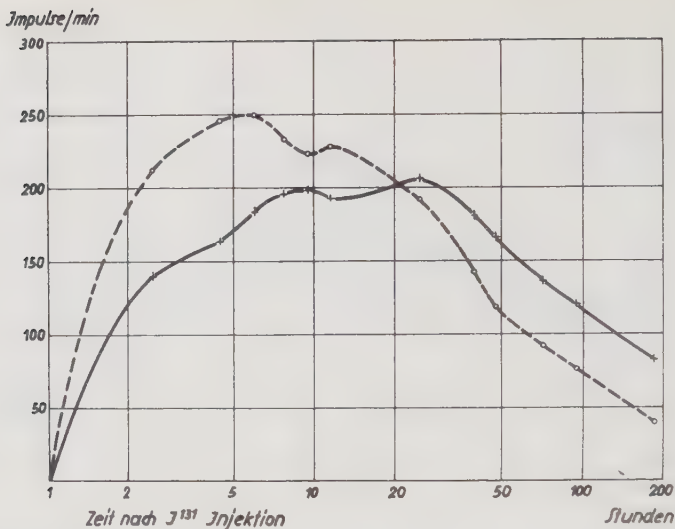


Abb. 4a: (4. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 28-tägiger Behandlung mit 0,5 ccm Thymusextrakt, dargestellt in absoluten Impulszahlen unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls

Versuchsgruppe (ausgezogene Kurve) 14 Tiere

Vergleichsgruppe (gestrichelte Kurve) 9 Tiere

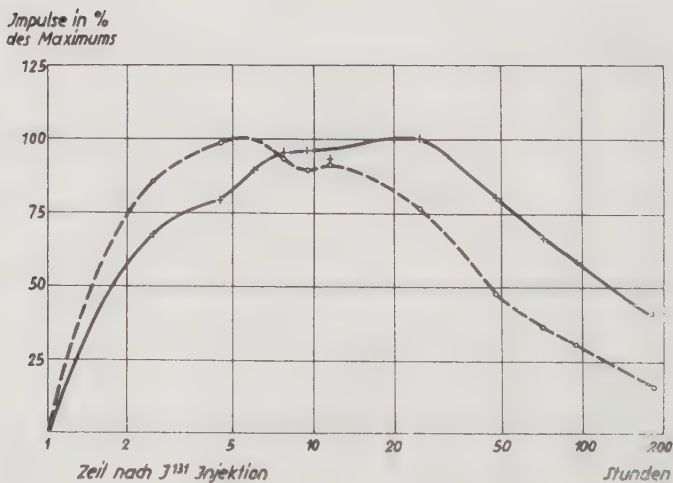


Abb. 4b: (4. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 28-tägiger Behandlung mit 0,5 ccm Thymusextrakt dargestellt in relativen Speicherwerten, bezogen auf das mittlere Speichermaximum der Versuchsgruppe

3. Versuchsreihe: 18-tägige Behandlung mit 0,35 ccm Thymusextrakt (9 Versuchstiere, 9 Bezugstiere). Die Aktivitätswerte der Versuchsgruppe liegen deutlich unter denen der Vergleichsgruppe, wobei die Differenz bis zu 80 Imp/min. (nach 5 Stunden) beträgt. Das Speichermaximum wird bei den behandelten Tieren nach 25 Stunden gegenüber nach 8 Stunden bei den Kontrollen erreicht (Abb. 3a).

Das Diagramm der relativen Speicherung zeigt in der Versuchsgruppe eine deutlich langsamere Jodidaufnahme und eine verzögerte Hormonabgabe. Nach 78 Stunden haben die behandelten Tiere noch 82 % vom Maximum gespeichert, die unbehandelten nurmehr 66 % (Abb. 3b).

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für signifikant unterschiedliches Verhalten liegt zwischen 2 und 5 %.

4. Versuchsreihe: 28-tägige Behandlung mit 0,5 ccm Thymusextrakt (14 Versuchstiere, 9 Vergleichstiere). Das behandelte Kollektiv läßt ein deutlich geringeres Aktivitätsmaximum (208 Imp/min.) gegenüber den unbehandelten Vergleichsgruppen (250 Imp/min.) erkennen. (Abb. 4a).

Die Jodidaufnahme erfolgt bei den behandelten Tieren erheblich verzögert, mit dem Maximum nach 25 Stunden (bei Normaltieren nach 6 Stunden). Dieser verzögerten Jodidaufnahme steht jedenfalls deutlich verzögerte Abgabe der Hormonjods gegenüber. Die Mittelwertskurve der behandelten Tiere liegt in diesem Zeitabschnitt (nach 48 Stunden) bis zu 33 rel. % über den Bezugstieren (Abb. 4b). Dies entspräche einer um 60 Stunden verlängerten biologischen Halbwertszeit bei den behandelten Tieren (100 Stunden gegenüber 39 Stunden) bei normalen Kontrollen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beider Gruppen liegt zwischen 0,2 und 1 %. Das Ergebnis ist als hoch signifikant zu betrachten.

Eine andere Darstellung der Ergebnisse dieses Versuchs gibt Abbildung 5. Hier ist in Linearkoordinaten für die verschiedenen Meßzeiten die prozentuale Speicherung der Versuchsgruppe, bezogen auf die Kontrollgruppe, aufgezeigt. Während in den ersten 10 Stunden nach Testbeginn die behandelten Tiere eine unter dem Normalwert liegende Schilddrüsenaktivität aufweisen, liegen sie später zunehmend über den unbehandelten Tieren. Die mathematische Analyse der dargestellten Kurve ergibt eine zusammengesetzte Exponentialfunktion mit zwei definierten Konstanten.

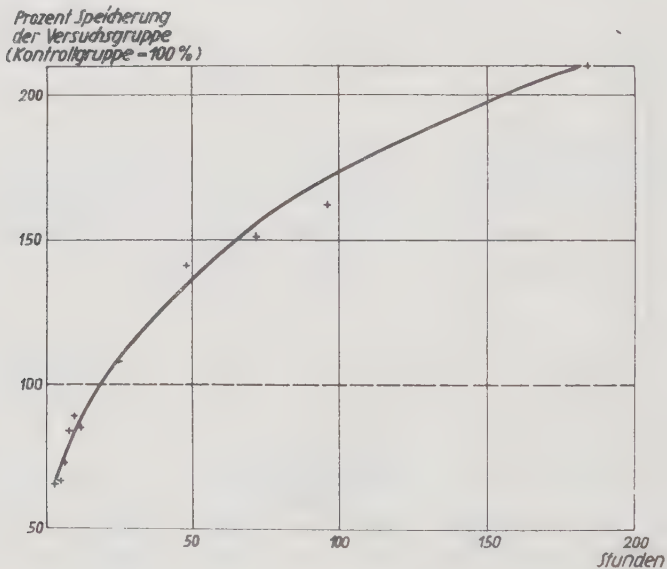


Abb. 5.: (4. Versuchsreihe) Zeitlicher Ablauf der J-131-Speicherung nach 28-tägiger Behandlung mit 0,5 ccm Thymusextrakt. Für die verschiedenen Meßzeiten ist die prozentuale Speicherung der Versuchsgruppe, bezogen auf die Kontrollgruppe = 100 %, aufgezeigt.

Diskussion:

Der Radiojod-Schilddrüsentest an der lebenden Ratte erlaubt, im Gegensatz zu der früher vorgenommenen Veraschung der Drüse, die Speicherung am Einzeltier zu beliebigen Abständen über einen längeren Zeitraum zu verfolgen. Man ist dadurch nicht mehr auf die Tötung des Tieres zu einem bestimmten Versuchszeitpunkt mit anschließender einmaliger Aktivitätsmessung angewiesen. Das statistische Gewicht der an ein und demselben Tier im Laufe eines Versuchs gewonnenen Meßwerte erhöht sich beträchtlich. Die verwendete Dosis von 10 Mikrocurie hatte sich in früheren Versuchen auch bei dreimaliger Ausführung des Testes im zeitlichen Abstand von wenigen Wochen weder als stoffwechselaktiv, noch als strahlungsschädigend erwiesen.

Bei Anwendung dieser Methode zeigte sich, daß die unter dem Einfluß von Thymusextrakt stehenden Ratten deutliche Unterschiede in ihrer Jodspeicherung gegenüber Normaltieren aufweisen. Die Veränderungen sind quantitativ wie qualitativ von der Behandlungsdauer abhängig. Während der ersten 14 Tage findet sich eine gering vermehrte, nach längerer Behandlung eine signifikant verminderte Jodspeicherung. Nach 18-tägiger Vorbehandlung läßt sich weiter erstmals eine verzögerte Jodidaufnahme beobachten. Sie äußert sich in einer Verschiebung des Speicherungsmaximums um 17 Stunden gegenüber dem unbehandelten Vergleichskollektiv. Nach 4-wöchiger Behandlung beträgt diese Verschiebung 19 Stunden. Die biologische Halbwertszeit ist dabei auf mehr als das Doppelte des Normalwertes verlängert.

Welche Erklärungsmöglichkeiten für eine Hemmung der Schilddrüse durch die noch näher zu definierende Fraktion des Thymusextraktes bestehen? Über eine Beziehung zwischen Thymus und Schilddrüse berichtet SUNDER-PLASMANN (7) auf Grund seiner Beobachtungen über das neuro-hormonale Zellsystem (nh Zellen). Bei einer Leistungssteigerung der Schilddrüse sollen diese nh Zellen sowohl in der Schilddrüse als auch im Thymus aktiviert werden. Es fände dabei eine Einwanderung dieser Zellen aus dem Thymus in die Schilddrüse statt. 70 % der von COMSA (8, 9, 10, 11, 12) thymektomierten Meerschweinchen starben nach 20 bis 60 Tagen. Dabei war zwischen dem 10. und 25. Tage stets eine vermehrte Ausschüttung von Thyreotropin mit Akti-

vierung der Schilddrüse zu beobachten. Thymusextrakt verhinderte diese Erscheinungen. COMSA definierte eine ME als diejenige Menge, welche den Effekt von 1 Gamma Thyroxin/100 g der Schilddrüse bei Meerschweinchen nach Entfernung des Thymus und der Gonaden aufhebt (12). Kinder sollen von diesem Hormon täglich 1000 - 1300 ME ausscheiden.

In neueren Versuchen ging GOSLAR (13) von der Beobachtung aus, daß beim Häutungsgeschehen der Reptilien die Schilddrüse eine wesentliche Rolle spielt. Durch thyreotropes Hormon war eine Verzögerung des Häutungszyklus zu erreichen, während Thyreostatika eine Beschleunigung bewirkten. Durch Applikation von Thymusextrakt (0,25 ccm und 0,5 ccm 3 x wöchentlich) konnte bei *Natrix natrix* eine Verkürzung des häutungsfreien Intervalls bis auf die Hälfte erreicht werden. Die histologische Untersuchung der Schilddrüse ergab dabei ein ungewöhnlich niedriges Follikelepithel und nach längerer Behandlung eine Abnahme der Follikelgröße.

Unter diesen Gesichtspunkten sei die Frage nach den noch ungeklärten Wirkstoffen im Thymusextrakt diskutiert. Handelt es sich um einen organspezifischen Stoff im Sinne eines direkt oder indirekt wirksamen Hormons oder wäre mit Extrakten aus dem retikuloendothelialen System oder aus anderen Organen das gleiche Ergebnis zu erzielen?

BOMSKOW und SLADOVIC (14) beschrieben 1940 ein Thymushormon, dessen Darstellung in einem Lipoidextrakt gelang. Mit dem Thymusöl konnten sie auch eine hemmende Wirkung auf die Schilddrüse erzielen. REHN (1) sah in der Ausscheidung des Thymushormons im Urin eine Möglichkeit der Funktionsprüfung dieser Drüse. Ihre Überfunktion bewirkte eine Beruhigung und Sekretionshemmung der Schilddrüse.

Die Frage nach der spezifischen Wirkung von Organextrakten haben in neuerer Zeit vor allem EGER (15) und TISCHENDORF (16) aufgegriffen. Sie ist auch heute noch ziemlich ungeklärt. EGER spricht von einer unspezifischen Wirkung der Leber- und Milzextrakte bei Leberparenchymschäden, wenn er auch gewisse Unterschiede feststellen konnte. So haben Herz- und Nierenextrakte nicht die den Leber- und Milzextrakten zugeschriebene Leberschutzwirkung. OTTAVIANI und AZMALI (17) gelang der Nachweis, daß die durch

Thymusextrakt bewirkte Abflachung des Schilddrüsenepithels (GOSLAR 1957) auch mit Zwischenhirn-Lipoidextrakten, allerdings nur in hoher Dosierung, zu erreichen ist. GOSLAR (13) spricht daher nicht von einer spezifischen Wirkung, sondern von einem "charakteristischen Wirkungssyndrom" unter Betonung eines bestimmten Merkmales. Erst die Syndrome hätten bei manchen Gemeinsamkeiten differenzierenden Wert.

Eine abschließende Klärung des Wirkungsmechanismus des Thymusextraktes steht zur Zeit noch aus. Zu beleuchten bleibt die Frage nach dem Angriffspunkt der wirksamen Fraktion. Da eine Verminderung der Jodidaufnahme sowie eine Verzögerung der Abgabe des Radiojods aus der Schilddrüse zu beobachten ist, kommen zwei Wirkungswege in Frage:

1. eine gehemmte Aufnahme aus dem Blut, eine Wirkung, die nach RAWSON (18) vor allem durch Thiocyanate zu erreichen ist;
2. eine Verhinderung des Jodeinbaues bei der Thyroxinsynthese. Dies entspricht der Eigenschaft der Thioharnstoff- und Thiouracilverteilung.

Beide Vorgänge wären bei direktem Einfluß oder auch bei einem Umweg über die Hypophyse denkbar. Es ist deshalb auch eine Blockade des thyreotropen Hormons zu diskutieren.

Zusammenfassung

Unter Verwendung des Radiojodtestes an der lebenden Ratte wurde der Einfluß eines wässrigen Thymusextraktes auf die Schilddrüsenfunktion untersucht. Die Versuchsergebnisse wurden statistisch geprüft.

14-tägige Behandlung der Tiere mit 0,35 ccm des verwendeten Thymuspräparates bewirkt kein signifikant unterschiedliches Verhalten von behandelten und unbehandelten Tieren.

Nach 18- und 28-tägiger Vorbehandlung mit 0,35 ccm bzw. 0,50 ccm des Thymusextraktes findet sich eine signifikant verlangsamte und verminderte Jodid-

aufnahme. Unser Speichermaximum liegt bei 25 Stunden. 8 und 6 Stunden für das Vergleichskollektiv.

Auch die Abgabe des Radiojods aus der Schilddrüse ist bei dieser Dosierung des Präparates signifikant verzögert, die biologische Halbwertszeit beträgt 100 Stunden, 39 Stunden bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Wirkungsweise der Untersuchungen von Thymuspräparationen werden besprochen.

Literaturverzeichnis

1. REHN, E.: Dtsch. med. Wschr. I, 594 (1940)
2. BOMSKOW, Chr. und L. SLADOVIC: Dtsch. Z. Chirurg. 253, 563 (1940)
3. PARADE, G.W.: Wien. klin. Wschr. I, 447 (1941)
4. BOMSKOW, Chr. und W. BAUSCH: Z. klin. Med. 139, 96 (1941)
5. WOLF, Fr. und G. BARTH: Ärztl. Forschung 9, II/103 (1956)
6. BARTH, G. und Fr. WOLF: Strahlentherapie 99, 369 (1956)
7. SUNDER-PLASMANN, P.: Dtsch. Z. Chirurg. 255, 523 (1942)
8. COMSA, J.: Bull. Sci. Romain 1, 45 (1952)
9. COMSA, J.: Acad. Sci. 232, 1245 (1951)
10. COMSA, J.: Ann. Endocrinol. 12, 1057 (1951)
11. COMSA, J.: Amer. J. Phys. 170, 528 (1952)
12. COMSA, J.: C. r. Acad. Sci. 228, 2065 (1949)
13. GOSLAR, H.G.: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 233, 201 (1958)
14. BOMSKOW, Chr. und L. SLADOVIC: Dtsch. med. Wschr. I, 589 (1940)
15. EGER, W.: Münch. med. Wschr. 73 (1956)
16. TISCHENDORF, Fr.: Acta neurovegetativa (Wien) 1957
Riv. di Anat., Path. e Oncolog.
13, 128 (1957)

17. OTTAVIANO, G. und G. AZMALI: Acta neurovegetativa (Wien) 13, 1 (1955)
18. RAWSON, R.W. J.F. TANNHEIMER and W. PEACOCK: Endocrinology 34, 245 (1944)
19. ALBERT, A., R.W. RAWSON, B. MERRILL and B. LEMON: Endocrinology 40, 303 (1947)
20. KNÖDGEN, H.: Med.Klin. 47, 1211 (1952)
21. ADLER, H.: Dtsch. Z. Chirurg. 252, 658
22. RAWSON, R.W. and J.W. McARTHUR: J.clin.Endocrinol. 7, 235 (1947)
23. HAMILTON, J.G. and M. H. SOLEY: Amer.J. Physiol. 131, 135 (1940)
24. HERTZ, S., A. ROBERTS., J.H. MEANS and R.D. EVANS: Amer.J. Physiol. 28, 565 (1940)
25. HERTZ, S., A. ROBERTS, and R.D. EVANS: Proc.Soc.exptl. Biol. a. Med. 38, 510 (1938)
26. KEATING, F.R. jr., J.C. WANG, H. POWER and McCONAHEY: J.clin.Invest. 28, 217 (1949)
27. JAFFE, L., R.E. OTTOMAN: J.Amer.med.Assoc. 143, 515 (1950)
28. KEATING, F.R. jr., H. POWER, J. BERKSON: J.clin.Invest. 26, 1138 (1947)
29. WILLIAMS, R.H., H.L. JAFFE and B. BERNSTEIN: J. clin. Invest. 28, 1222 (1949)
30. FREEDBERG, A.S., A. URCLES, S. HERTZ: Proc.Soc.Exper. Biol. a. Med. 70, 679 (1949)

Lebenslauf

Am 2. Juli 1934 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Ferdinand Stadelmann und seiner Ehefrau Leontine, geborene Wolf, in Nürnberg geboren. Vom September 1941 bis Januar 1946 besuchte ich die Volksschule in Fürth und trat im Februar 1946 in das dortige humanistische Gymnasium ein, wo ich nach 9 jähriger Schulzeit die Reifeprüfung ablegte. Anschließend begann ich in Erlangen das Studium der Zahnmedizin, wandte mich aber nach dem Tode meines Vaters im dritten Semester der Medizin zu. Nach der ärztlichen Vorprüfung blieb ich noch ein halbes Jahr in Erlangen, wechselte dann aber für 3 Semester die Universität und ging nach München. Die restlichen beiden klinischen Semester verbrachte ich wieder in Erlangen, wo ich am 9. August 1960 das medizinische Staatsexamen abgeschlossen habe.

